

Ein Beitrag zur Zytologie des Urin-Sediments
während der Schwangerschaft
und im Wochenbett

von

LISELOTTE ANNA SCHNIERINGER

Aus der II. Gynäkologischen Klinik der Universität München
Vorstand: Professor Dr. R. Fikentscher

E I N B E I T R A G
ZUR ZYTOLOGIE DES URIN-SEDIMENTS WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT
UND IM WOCHENBETT.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Liselotte Anna Schnieringer
aus
Straubing



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Referent: Professor Dr.R.Fikentscher

Dekan: Professor Dr.W.Büngeler

Tag der mündlichen Prüfung 15.4.1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

E I N B E I T R A G
ZUR ZYTOLOGIE DES URIN-SEDIMENTS WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT UND
IM WOCHENBETT.

Disposition:

A. Einleitung.

1. Die Entwicklung der Zytologie
 - a) Zyklusdiagnostik nach Papanicolaou
 - b) Anwendungsgebiete des Zelltestes
2. Zytologische Veränderungen während der Gravidität
 - a) im Vaginal-Smear
 - b) im Urin-Sediment
 - c) Vergleich von Urin-Sediment zu Vaginal-Smear und anderen Epithel-Ausstrichen
 - d) Ursprungsort der Zellen des Urin-Sediments
3. Die hormonalen Verhältnisse während der Gravidität und ihre Beziehung zum Urin-Sediment.

B. Durchführung.

1. Anzahl der Fälle
2. Technik
3. Färbemethode
4. Zytologische Ergebnisse
5. Fehlerquellen

C. Diskussion.

D. Zusammenfassung.

E. Literaturverzeichnis.

Der erste Versuch, im Zellinhalt der menschlichen Scheide bestimmte "zyklus"-abhängige Wandlungen zu finden, geht auf POUCHET zurück (1847). Von BEALE (1860) stammt der Gedanke, mit Hilfe von Zellausstrichen sogar ein Neoplasma in Hohlorganen zu entdecken. Es ging jedoch eine lange Zeit darüber hin, bis diese Untersuchungsmethode wieder aufgegriffen wurde. Dazwischen liegt die "Erforschung des Zyklus", d.h. die genauen histologischen Untersuchungen von HITSCHMANN, ADLER, SCHRÖDER und R.MEYER (1908-14) die die Zusammenhänge zwischen den Vorgängen im Ovar und der Mucosa uteri aufdeckten. Ebenfalls durch histologische Untersuchungen an Wirbeltieren wurde festgestellt, dass auch das Vaginalepithel analog den Vorgängen im Eierstock zyklische Veränderungen durchmacht. PAPANICOLAOU erbrachte dafür den zytologischen Nachweis, als er zusammen mit STOCKARD 1922 durch das Scheidenabstrichverfahren einen Vaginalzyklus bei Meerschweinchen festlegte. Gleiche Untersuchungen und Beobachtungen an der Ratte und Maus erfolgten durch LONG, EVANS und ALLEN. Bald konnten ALLEN und DOISY auf Grund dieses Phänomens und infolge der technischen Einfachheit dieses Verfahrens eine biologische Testmethode für die Bestimmung von östrogenen Substanzen ausarbeiten. Damit war die Zytologie aus der Hormonforschung nicht mehr wegzudenken. Fortlaufende systematische und exakte Untersuchungen von PAPANICOLAOU trugen viel zur Weiterentwicklung der Zytologie bei. Ihm gelang es, 1925 mit der Abstrichmethode auch bei der Frau das Vorhandensein eines Vaginalzyklus nachzuweisen. Zur gleichen Zeit machte er auf die Möglichkeit aufmerksam, entzündliche und neoplastische Vorgänge am Genitaltrakt im Zellbild studieren zu können. Hier liegen die Anfänge der Kolpozytologie als Suchprobe zur Carcinomfrühdiagnose, wie wir sie heute kennen. Ebenfalls 1925 empfahl PAPANICOLAOU zytologische Ausstrichbilder zur Schwangerschaftsdiagnose zu verwenden. Als zusammenfassendes Werk all seiner Untersuchungen erschien 1948 die gemeinsam mit TRAUT und MARCHETTI veröffentlichte Monographie "Die Epithelien der weiblichen Genitalorgane".

Schon seit den ersten Veröffentlichungen PAPANICOLAOU wurden zahlreiche Untersuchungen angestellt, die sich sowohl mit der Zyklusbestimmung als auch der zytologischen Krebsforschung beschäftigten. Corpus- Cervix- und Vaginalsekret wurden getrennt untersucht und die Methode sogar für die Exsudate des Peritoneal- und Pleuraraumes, sowie für den Magen-Darmtrakt, Harntrakt und Atemwege ausgebaut.

Durch die Neuentwicklung der Optik, der Phasenkontrastmikroskopie und durch laufend weiter verbesserte Färbemethoden wurden der Zytologie neue Impulse verliehen.

Der Zelltest erfuhr seine Erprobung bei allen zyklusdiagnostischen Fragen und heute ist die Beurteilung der Ovarialfunktion aus dem Vaginalzyklus in der ihr gezogenen Grenze allgemein anerkannt. Mehr noch steht die zytologische Carzinomdiagnostik im Vordergrund. (Zinser).

BIOT und BELTRAM waren wohl die ersten, die die Urinsediment-Zellen während des Menstruationszyklus verglichen. Sie verwandten keine besondere Ausstrichtechnik sondern benützten die wechselnde Zellzahl unter bestimmten Bedingungen um die verschiedenen Phasen des Zyklus festzulegen. Auch PAPANICOLAOU sah zyklische Veränderungen im Urin-Sediment, und da sich dabei klarere Zellbilder als aus dem Vaginalsekret gewinnen liessen, versuchte er hier ebenfalls die Möglichkeit einer Schwangerschaftsdiagnose zu erproben.

In weiteren Arbeiten wurde zwischen dem Zellinhalt des Urin-Sediments und dem Scheidenabstrich weitgehende Übereinstimmung gefunden.

Für kolpozytologische Studien und Betrachtungen ist es zweckmässig, den zytoarchitektonischen Aufbau der Scheidenschleimhaut, so wie ihn PAPANICOLAOU angegeben hat, zu kennen. Er unterscheidet im Epithelaufbau zwei grundsätzlich verschiedene Typen und zwar den "keratinized" und den "cornified" Typ. Da die erste Form ziemlich selten ist, sei sie hier völlig übergegangen. Sie kommt nur unter stark veränderten Scheidenverhältnissen vor, etwa wenn die Schleimhaut entsprechend der äusseren Haut beansprucht wird, wie das beim Prolaps der Fall ist. Die zweite Form, der "cornified" Ausstrichtyp, liefert das normale Zellbild. Bei ihm wird das Scheidenepithel in 5 Zellagen eingeteilt:

1. die verhornende Schicht,
2. die intraepitheliale Zone,
3. die Intermediär- oder Navicular-Zone,
4. die Parabasal- oder äussere Basal-Zone,
5. die innere Basal-Zone.

Unter normalen zyklischen Verhältnissen wird das Zellbild hauptsächlich von der Oberflächenschicht gestaltet. Daneben finden sich Zellen aus der Parabasalzone und der Intermediärzone. Nur unter ganz bestimmten Bedingungen können auch Zellen aus der intraepithelialen und der inneren Basalzone im Vaginal-Smear erscheinen, deren genaue Differenzierung jedoch sehr schwierig ist. Sie sind von so geringer praktischer Bedeutung dass sich ihre Beschreibung erübrigt.

Die Zellen der übrigen Schichten seien im Einzelnen ganz kurz charakterisiert:

Die Oberflächenschicht liefert grosse Zellen, die mehr oder weniger verhornt sind, meist azidophil mit Zytoplasmagranula in unregelmässiger Anordnung und einem schmalen, perinucleären Hof. Die Zellen der oberflächlichen Lage haben nur schwach gefärbte Kerne oder sind vollkommen kernlos.

Die Zellen der Intermediärzone zeigen von der Seite gesehen eine typische Kahnform. Von der Fläche gesehen sind sie länglich und schmal, mit einem Kern der etwas grösser ist als bei den oberflächlichen Zellen. Die Kernmembran ist von feinen Querlinien durchzogen.

Teilweise besteht Vakuolenbildung mit Verdrängung des Kernes an die Peripherie. PAPANICOLAOU unterscheidet wieder zwei Formen von Navikularzellen, solche die während des Zyklus und solche die während der Schwangerschaft vorkommen. Die typischen Schwangerschaftszellen haben grössere Kerne und einen noch dichteren Zellsaum als die entsprechenden Zellen des Zyklus. Bei der Parabasalzone kommen zwei verschiedene Zellarten vor. Die erste Form, der atrophische Ausstrichtyp, stammt hauptsächlich aus dem Scheidenepithel, die zweite Form hat ihren Ursprung in der Ektocervix. Erstere sind verhältnismässig kleine, runde oder ovale Zellen mit grossen, zentral gelegenen Kernen, die sich kräftig anfärben. Es finden sich manchmal schon pyknotische Anzeichen, sowie Feingranulierung. Das Zytoplasma ist unter normalen Bedingungen durchwegs basophil. Azidophil gefärbte Parabasalzellen sind selten. Bei der zweiten Form, den ektocervikalen Zellen, finden wir unregelmässig gestaltete Zellen mit meist excentrischen, manchmal eingekerbten Kernen. Im Kerninneren zeigt sich häufig Feingranulierung. Die Zytoplasmagrenze ist sehr oft doppelkonturiert. Basophile Eigenschaften sind vorherrschend, im Plasma findet sich Vakuolenbildung. Ausserdem sei hier noch eine dritte Zellform der Parabasalzone, die ebenfalls aus der Ektocervix stammt, besprochen, die Post-Partum-Zelle. Sie wurde von PAPANICOLAOU und TRAUT so benannt, da sie etwa während zweier Wochen nach dem Partus im Ausstrich zu finden ist. Ihre Gestalt ist sehr variabel. Als charakteristisch gelten Vakuolenbildung mit Dezentralisierung des verhältnismässig grossen Kernes, der manchmal Einkerbungen aufweist.

Zur zytologischen Deutung der verschiedenen Zellbilder unterscheiden wir beim Vaginalzyklus nach PAPANICOLAOU drei grosse Abschnitte, die Follikel-Phase, die Lutein-Phase und die Menstruationsphase. Davon werden die Follikel- und die Lutein-Phase wieder in je drei Unterabschnitte eingeteilt, in die frühe, die mittlere und späte Follikel- bzw. Lutein-Phase.

Die frühe Follikelphase ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein von azidophilen und basophilen Zellen in gleicher Menge. In der

Regel überwiegen aber doch meist die azidophilen Formen. Weiter kann geringe Faltung und mässige Gruppenbildung als typisches Kennzeichen der frühen Follikelphase gelten. Die Kerne sind mittelgross, die Zellen färben sich hell an. Leukozyten finden sich nur ganz vereinzelt. In der fortgeschrittenen Follikelphase steigt die Zahl der azidophilen Zellen an, sie rücken weiter auseinander und sind blassrot angefärbt. Vereinzelt treten intermediäre Zellen auf. In der späten Follikelphase kommen die für die Follikelphase überhaupt typischen Merkmale am deutlichsten zum Vorschein, nämlich beträchtliche Zunahme der azidophilen Zellen, während die basophilen vollkommen in den Hintergrund treten. Die Einzelzellen liegen noch weiter auseinander und sind nunmehr glatt ausgebreitet, die Kerne auffallend klein und pyknotisch. Leukozyten in mässiger Anzahl sind vorhanden. Die Hauptkriterien der Follikelphase lassen sich also wie folgt zusammenfassen: Zunahme der Zellzahl und Zunahme der Azidophilie, einzeln liegende, ungefaltete Zellen, wenig Leukozyten.

Für die Ovulation sind keine allzu typischen Kennzeichen bekannt. Da die Zeichen der Corpus-luteum-Phase erst am 18. Tag deutlich werden, lässt sich der Ovulationstermin daraus nur rückblickend bestimmen.

In der frühen Luteinphase liegen die Zellen gewellt bis eingerollt und nicht mehr so flach wie vorher. Auch finden sich nun dichte Zellkomplexe mit kleinen pyknotischen Kernen. Nun tritt eine noch stärkere Faltung der Zellen auf, es kommt zu noch dichteren Zellgruppen und zur Abnahme der pyknotischen Formen. Es treten nun Lutealzellen vom Typ der Navikular-Zelle auf. Sie zeichnen sich, wie schon erwähnt, durch ihre intensivere Anfärbung, durch den deutlichen Plasmasaum und vor allem durch ihren typischen randständigen, länglich-kahnförmigen Kern aus. Sie sind den von PAPANICOLAOU beschriebenen Navikular-Zellen der Schwangerschaft sehr ähnlich.

Die späte Luteinphase ist gekennzeichnet durch verschwommene, unscharfe Epithelkonturen, die zytologisch degenerative Vorgänge erkennen lassen. Als Hauptkriterien der Luteinphase gelten Zellfaltung, Basophilie, Gruppenbildung und Leukozytenvermehrung.

In der Menstruationsphase kommt es zu einer mehr oder weniger deutlichen Zellabschilferung. Man sieht vor allem auch viel Leukozyten, Erythrozyten und vereinzelt Histiozyten. Vom zweiten Tag an sind meist ganze Zellverbände von Endometriumzellen zu sehen, basophil angefärbt mit sehr deutlichen dunklen Kernen.

Den Zusammenhang zwischen den zyklischen Abläufen im Ovarium und an der Mucosa uteri haben HITSCHMANN, ADLER, R. MEYER und SCHRÖDER aufgezeigt. Dass neben der Uterusmucosa auch das Vaginalepithel analog den Vorgängen im Eierstock zyklische Veränderungen durchmacht, hat STIEVE 1925 auf Grund histologischer Untersuchungen gezeigt. Im gleichen Jahr konnte PAPANICOLAOU dies zytologisch durch das Scheidenabstrichverfahren nachweisen. Die Vaginalschleimhaut erfährt in der Follikelphase, also offensichtlich unter der Wirkung des Follikelhormons, bestimmte morphologische, histiochemische Veränderungen. Diese zeigen sich im Zellbild durch zunehmende Abschilferung von oberflächlichen Zellen und fortschreitende Azidophilie. Bei Zuständen mit erhöhtem Follikelhormonspiegel, z.B. bei Follikelzysten, glandulärer und glandulär-zystischer Hyperplasie finden sich ausschliesslich azidophile Zellen, die flach ausgebreitet sind und meist isoliert liegen. PAPANICOLAOU, TRAUT, LICHTWITZ und FITOUSSI haben solche Ausstrichbilder eingehend beschrieben und sie diagnostisch ausgewertet. Gleiche Bilder ergeben sich auch nach Verabreichung hoher Follikelhormondosen. Ob nun auch das Corpus-luteum-Hormon einen verändernden Einfluss auf die Zellen ausübt ist noch umstritten. Nach ZINSER löst eine Progesteronzufuhr ähnliche regressive Erscheinungen aus, wie sie im Zellbild der Corpus-luteum-Phase zu finden sind. RAKOFF, FEO und GOLDSTEIN konnten jedoch selbst bei hohen Progesterongaben keine zytologischen Veränderungen feststellen. Im normalen Zyklus kann das Corpus-luteum-Hormon seine Aufgabe, das proliferierte Endometrium in die Sekretionsphase umzuwandeln nur bei einer gleichzeitigen Follikelhormoneinwirkung erfüllen. Neben dem Progesteron kommen deshalb im Corpus-luteum menstruationis und graviditatis auch östrogene Stoffe vor (ALLEN) und werden nicht nur in der Follikelphase sondern auch während der Gelbkörperphase nahezu unvermindert

im Harn ausgeschieden. Die zytologischen Veränderungen in der Corpus-luteum-Phase scheinen somit durch die kombinierte Wirkung beider Ovarialhormone zustande zu kommen. Ebenso wären auch die Zellbilder des Vaginal-Smears während der Schwangerschaft zu werten.

Von solchen zytohormonalen Gesichtspunkten aus konnten PAPANICOLAOU und TRAUT z.B. die Menopause in verschiedene Typen und Stadien einteilen und deren diagnostische Erfassung durch den Zellausstrich ermöglichen.

Auch bei den verschiedenen Amenorrhoeformen haben SHORR und PAPANICOLAOU unter Zugrundelegung der typischen Zellbefunde Rückschlüsse auf den Grad der Unterfunktion des Ovars gezogen. RAKOFF u.a. gingen genau so vor. PUNDEL unterscheidet bei den Bildern mit erhöhter Follikelhormonspiegel sogar zwei Formen, solche mit reiner Erhöhung des Follikelhormonspiegels und solche, bei denen auch gewisse Progesteroneinflüsse vorhanden sind.

Dass somit aus Abstrichbildern eine Aussage über die ovarielle Funktion gemacht werden kann, bedeutet sicher eine Bereicherung der klinischen Diagnostik. Die Hauptanwendungsgebiete für den Zelltest als diagnostisches Hilfsmittel sind, wie TRAUT, LICHTWITZ, FITOUSSI u. a. schon betont haben, die Feststellung der Amenorrhoeformen, die Erkennung anovulatorischer Zyklen und der Follikelpersistenz sowie die Menopause. Die Wirkung der peroral als auch der parenteral durchgeführten Hormontherapie kann am zytologischen Bild verfolgt werden, sodass eine zyklusgerechte Behandlung möglich ist. Meist genügt aber zur Feststellung der regelrechten als auch der pathologischen Ovarialfunktion nicht nur ein Abstrich, sondern es ist nur mit einer Reihe von Zellbildern ein sicheres Ergebnis zu erreichen. Auch kann nicht allein aus strukturellen Eigenschaften bestimmter Zellformen eine Aussage über die ovarielle Funktion gemacht werden, sondern es ist notwendig, aus der Übersicht des Zellbildes die verschiedenen Merkmale morphologischer, färberischer Art, sowie die Zellanordnung zu beachten. Dazu ist ausserdem eine grosse Erfahrung notwendig, denn es hängt allein von dieser Erfahrung ab, wie der Untersucher die Grösse, Plasmastruktur und verschiedene Anfärbung der einzelnen Zelle, sowie das zahlenmässige Verhalten

von azidophilen zu basophilen Zellen beurteilt.

Die Kolpozytologie stellt jedoch nicht nur ein wirksames Hilfsmittel in zyklusdiagnostischen Fragen dar, sondern dient heute noch mehr als Suchprobe zur Carzinomfrüherfassung.

1925 empfahl PAPANICOLAOU zum erstenmal das zytologische Bild des Vaginal-Ausstriches zur Beurteilung von entzündlichen und neoplastischen Prozessen auszunützen. Dabei wurden eine Reihe von Frühcarzinomen entdeckt. Die Bedeutung dieses Verfahrens wuchs jedoch noch erheblich, als endgültig feststand, dass auch bei klinisch nicht erfassbarem Carzinom im Scheidensekret Zellen zu finden sind, die mit grosser Sicherheit eine krebsige Entartung anzeigen. So konnte die Zelldiagnostik als aussichtsreiches Verfahren zur Früherkennung vor allem des Portio-, Cervix- und Corpuscarzinoms gelten. In wenigen Jahren erschienen nun eine grosse Zahl von Arbeiten, die sich mit diesen Möglichkeiten befassten. Der Zelltest wurde auf alle Körperhöhlen und -öffnungen ausgedehnt und der Wert der zytologischen Frühdiagnostik vor allem für das Bronchial- und das Uterus-Carzinom anerkannt. Im Einzelnen auf diese Untersuchungsergebnisse einzugehen dürfte den Rahmen dieser Arbeit überschreiten.

Ebenfalls 1925 hat PAPANICOLAOU charakteristische zytologische Veränderungen während der Schwangerschaft beschrieben und auf die diagnostischen Möglichkeiten hingewiesen. Dass sich der Aufbau des Vaginal-Epithels während der Gravidität grundlegend ändert konnte STIEVE im gleichen Jahr histologisch nachweisen. Die mittleren Zellschichten sind im Vergleich zu den anderen Zellagen hypertrophiert und das Plattenepithel nicht mehr so hoch. So fand auch PAPANICOLAOU im zytologischen Ausstrich auffallend vermehrt Zellen aus der Intermediärschicht, die er wegen ihrer typischen kahnförmigen Gestalt Navikular-Zellen nannte. Die Hypertrophie der Intermediärschicht erklärt ihr vermehrtes Vorkommen während der Schwangerschaft. Entsprechend der Zellschicht der sie entstammen, sind die Navikular-Zellen auch deutlich kleiner als die oberflächlichen Epithelien. Sie haben meist einen mehr oder weniger lichtbrechenden Zellsaum, relativ vergrösserte dunkle Zellkerne und erscheinen bei der üblichen Färbung nach PAPANICOLAOU

infolge ihres Glykogengehaltes purpurrot. Im Zellbild der Schwangerschaft überwiegen die basophilen, stark gefalteten Epithelien und die azidophilen Formen treten mehr in den Hintergrund. Nach ZINSER scheinen sämtlich Zellkerne in der Schwangerschaft grösser zu sein als unter normalen Verhältnissen. LANGRETER vertritt die Ansicht, dass die Kerne im Verlauf der Schwangerschaft an Grösse zunehmen. Typische Zellbilder sollen in ihrer Eigenart gut zu erkennen sein und können dann zur Diagnose herangezogen werden. Einen grossen klinischen Wert konnte jedoch die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Vaginalsekret nicht gewinnen. Die Treffsicherheit ist durch die Vielzahl von Zellarten, vor allem aber durch sehr häufig bestehende Entzündungsvorgänge und andere Erkrankungen eingeschränkt und der diagnostische Wert erheblich gemindert. Dazu kommt noch, dass ähnliche Navikular-Zellen auch im Laufe des Zyklus erscheinen und bei gewissen Amenorrhoeformen vorkommen. KAISER, MURRAY u. a. fanden, dass das Zellbild der ersten Schwangerschaftsmonate dem der Sekretionsphase des Zyklus entspricht. Allmählich nimmt dann die Zahl der azidophilen Zellen ab. Sie verschwinden vom 4. - 5. Monat ab vollkommen, sodass man nur noch Haufen von gefalteten basophilen Zellen und Navikular-Zellen aus der hypertrophierten Intermediärschicht findet. Nach NIEBURG, GREENBLATT u. a. ist dieser Schwangerschaftseffekt durch die ständige Einwirkung der beiden Ovarialhormone bedingt, die zur schnellen Abschilferung der Zellen und zur Proliferation der tieferen Schichten führt.

Im Laufe des Wochenbettes erscheinen im Vaginal-Ausstrich Parabasalzellen in verschiedenen Abwandlungen als die von PAPANICOLAOU und TRAUT beschriebene Post-Partum-Zelle. Sie sollen im allgemeinen noch kleiner sein als die Navikular-Zellen mit einem deutlich lichtbrechenden Zellrand und einem dunklen, manchmal charakteristisch löffelförmigen Zellkern mit perinukleären Vakuolen. Die oben genannten Autoren sehen die Post-Partum-Zelle als modifizierte Navikular-Zelle an, jedoch mit dem Unterschied, dass die Post-Partum-Zelle aus der Parabasalzone stammt. KAISER fand ab 11. Tag post partum fast ausschliesslich azidophile Zellen.

Dass auch im Urin-Sediment analog den Beobachtungen im Vaginal-Sekret die Wirkung des Follikelhormons auf das Zellbild deutlich

zu sehen ist war eine Entdeckung PAPANICOLAOU's. Er hatte im Rahmen der Carzinom-Zell-Suche Urinsediment-Ausstriche von an Prostata-Carzinom erkrankten Patienten betrachtet, welche mit grossen Dosen Pollikelhormon behandelt wurden. Dabei fand er im Urin-Sediment genau wie im Vaginal-Smear als Ausdruck der Pollikelhormonwirkung eine Vermehrung der oberflächlichen Zellen, Azidophilie, Pyknose des Kernes und vermehrte Granulierung und Vakuolisierung des Plasmas. Ebenso liess sich vermehrter Glykogengehalt der Zellen feststellen. PAPANICOLAOU war beeindruckt von der grossen zytologischen Klarheit des Urin-Sediment-Ausstriches im Vergleich zum Vaginal-Smear. Im Harntrakt ist die normale Abschilferung der Zellen spärlicher als im weiblichen Genitaltrakt und die Mannigfaltigkeit der verschiedenen Zelltypen geringer. Sehr häufig ist der diagnostische Wert des Vaginal-Smears ziemlich gemindert durch das Vorhandensein von Schleim, Leukozyten, Bakterien, infektiösen Vorgängen u.a. die dann das typische Bild verwischen. Im Katheter-Urin jedoch sind im allgemeinen kaum störende Verunreinigungen zu erwarten und auch die Erkrankungen der Harnwege sind im Vergleich zu der Häufigkeit und Ausdehnung der Erkrankungen des Genitals unerheblich. Bezeichnende zytologische Veränderungen können daher genauer im Urin-Sediment als im Vaginal-Smear beobachtet werden. Damit war für PAPANICOLAOU die Schwangerschaftsdiagnose aus dem zytologischen Zellbild erneut von Interesse.

Er untersuchte Urin-Sediment-Ausstriche von einer Reihe schwangerer Frauen. Dabei ist die Abschilferung aller Zellen deutlich vermehrt, viele der Zellen vakuolisiert mit Verdrängung der Kerne an die Peripherie. Ein hoher Glykogengehalt der Zellen beweist, dass während der Schwangerschaft genau wie im Epithel von Cervix und Vagina, auch im Epithel der Blase eine erhöhte Glykogenproduktion stattfindet. Vor allem aber erscheinen Zellen, die in ihrer Form fast völlig den Navikular-Zellen des Vaginal-Smears gleichen. Auch die Post-Partum-Zelle ist nach der Entbindung im Urin-Sediment-Ausstrich zu sehen. Die jüngste Gravidität, von der PAPANICOLAOU das Urin-Sediment untersuchte, war 14 Wochen alt, die älteste sieben Monate. Er fand in allen Fällen für eine Schwangerschaft

charakteristische Veränderungen und empfahl, mit dieser Methode noch frühere und vor allem noch spätere Stadien der Gravidität zu verfolgen. So studierten Mc.CALLIN, TAYLOR und WHITEHEAD in einer grösseren Reihe von Untersuchungen die zytologischen Veränderungen des Urinsediments während des Menstruationszyklus und während der Gravidität. Sie versuchten auch, die Veränderungen im Urin-Sediment mit den entsprechenden hormonalen Verhältnissen in Zusammenhang zu bringen. Bei der Herstellung der Präparate wurde folgende Methode angewandt: Katheterurin und 95%iger Alkohol zu gleichen Teilen wurden 30 Minuten zentrifugiert, das Sediment auf mit Meyers-Albumin vorbehandelte Objektträger aufgestrichen, fixiert und nach einer modifizierten Färbemethode nach PAPANICOLAOU mit Harri's-Hämatoxilin, O.G. 6 und E.A. 50 gefärbt. Die Benennung der Vaginalepithelien wurde vollkommen auf die Epithelien der Blase übertragen. Es wird somit auch eine Oberflächenschicht, eine Intermediärschicht und eine Parabasalzone unterschieden. Im Urin-Sediment zeigen die Zellen der Oberflächenschicht jedoch gewisse Unterschiede gegenüber denen des Vaginal-Smears. Azidophile, verhornende Epithelien fehlen im Urin-Sediment vollkommen. Die Intermediärschicht und die Parabasalzone aber entsprechen fast gänzlich den korrespondierenden Schichten im Vaginal-Smear. In der Zyklusdiagnostik sehen Mc.CALLIN, TAYLOR und WHITEHEAD den Hauptunterschied zwischen Urin-Sediment-Ausstrich und Vaginal-Smear in einer schon im Prämenstruum einsetzenden verstärkten Zellabschilferung in ersterem gegenüber dem Auftreten desselben Effektes im Vaginal-Smear erst während der Menstruation. Alle Autoren kommen zu dem Schluss, dass auch im Epithel der Blase dem Zyklusgeschehen der Frau entsprechende Veränderungen vor sich gehen.

In einer späteren Arbeit verglichen TAYLOR und Mc.CALLIN den histologischen Aufbau der Uterusschleimhaut mit dem jeweiligen zytologischen Bild des Urin-Sediments bei normalen Zyklen sowie bei pathologischen Zuständen und brachten diese Ergebnisse ebenfalls in Beziehung zu den jeweils gegebenen hormonellen Verhältnissen. Dabei fanden sie, dass die zyklischen Veränderungen im Urin-Sediment-Ausstrich vollkommen den Veränderungen des Endometriums während des Menstrualzyklus entsprechen. Bei pathologischen Zuständen des Endo-

metriums zeigt das Urin-Sediment keine diagnostisch verwertbaren Eigenheiten, obwohl es die hormonalen Änderungen anzeigt. M.I.ROSEN verglich zytologische Ausstriche von Vagina, Urin-Sediment und Mundschleimhaut bei Neugeborenen. Da bekanntlich das Blut von Neugeborenen einen hohen Östrogenspiegel aufweist, konnten hierbei die für einen hohen Follikelhormonspiegel typischen Merkmale gefunden und mit Abfallen der Hormonkonzentration die entsprechenden Veränderungen im zytologischen Bild verfolgt werden. Dabei wurden in allen drei Untersuchungsarten übereinstimmende Ergebnisse erzielt.

Bei den Studien der zytologischen Verhältnisse während der Schwangerschaft fanden Mc.CALLIN, TAYLOR und WHITEHEAD sowohl beträchtliche Unterschiede in den verschiedenen Stadien der Schwangerschaft als auch individuelle Unterschiede. Am bezeichnendsten für eine Schwangerschaft sind auch hier die Navikular-Zellen, die länglich, konkav oder meist kahnförmig geformt sind und einen stark lichtbrechenden Zellsaum haben. Sie sind meist kleiner als die intermediären Zellen ausserhalb der Schwangerschaft. Die Kerne dagegen sind grösser, kompakt oder pyknotisch, länglich und oft gegen den Rand gedrückt. Das Zytoplasma erscheint vakuolisiert oder auch ganz hell, von einer einzigen Vakuole ausgefüllt, die den Kern zur Peripherie verdrängt. Die Färbung der Navikularzellen ist in der Regel basophil, aber gelegentlich sind auch azidophile Zellen zu sehen. In der ersten Hälfte der Gravidität sind die Navikular-Zellen noch spärlicher, weniger typisch und mehr einzeln liegend, während sie später in dichten Haufen vorkommen. Die Zellbilder der ersten Graviditätsmonate gleichen weitgehend dem prämenstruellen Ausstrichbild und zeigen keine Charakteristica für eine Schwangerschaft. In weiter fortgeschrittenen Stadien, etwa im 3. oder 4. Schwangerschaftsmonat kommen dann die Navikular-Zellen schon ziemlich gehäuft vor, aber in den charakteristischen dichten Haufen sind sie erst ab 6. bis 7. Monat zu finden. Die Navikular-Zellen scheinen auch im Beginn der Schwangerschaft kleiner zu sein als in späteren Stadien. Vom 6. Schwangerschaftsmonat an macht sich auch bei den oberflächlichen Zellen eine deutliche Veränderung bemerkbar, in Form von Kernpyknose, Vakuolenbildung, Auftreten von

Zytoplasmagranula bei zunehmender Eosinophilie. Diese Merkmale werden bis zum 9. Monat immer deutlicher. Mit fortschreitender Gravidität nimmt die Zahl der Navikular-Zellen verhältnismässig mehr zu als die der oberflächlichen Zelltypen. Bis etwa 7 - 8 Tage vor der Entbindung bleibt das Bild des letzten Schwangerschaftsdrittels bestehen, dann kommt es jedoch zu plötzlichen merkwürdigen Wandlungen. Die Zellabschilferung steigt deutlich an, es erscheinen ganze Platten von Navikular-Zellen und oberflächlichen Zellen. Vor allem aber treten nun verschieden grosse, unregelmässig geformte Zellen auf, mit grossen bläschenförmigen Kernen, oft 2 oder 3 in einer Zelle. Ein Teil dieser Zellformen übertrifft an Grösse sogar den oberflächlichen Zelltyp. Bei der erwähnten modifizierten Färbung nach PAPANICOLAOU färbt sich das Zytoplasma tief rosa bis orange, manchmal sogar blau an und ist gewöhnlich homogen. Es sind aber auch gelegentlich Vakuolen zu beobachten. Diese Zellen erscheinen nur in der letzten Woche der Schwangerschaft, mehr noch nach Einsetzen der Wehen und sind auch kurz nach der Entbindung noch zu sehen. Ihr zahlenmässiges Auftreten ist individuell sehr verschieden. Nach Ansicht der genannten Autoren soll dieser Zelltyp der von PAPANICOLAOU und TRAUT beschriebenen Post-Partum-Zelle entsprechen, die im Vaginal-Smear bis etwa 10 Tage nach der Entbindung zu finden ist. WIED beschreibt ebenfalls diese eigenartigen Zellen der letzten Schwangerschaftswoche. Seiner Meinung nach unterscheiden sie sich jedoch wesentlich in ihren zytologischen Kriterien von den Post-Partum-Zellen und ebenso von den Navikular-Zellen und oberflächlichen Zelltypen. Er benannte sie deshalb "Ante-Partum-Zelle". Gerade die bei diesen Zellen gefundenen Eigenheiten, nämlich die veränderte Kern-Plasma-Relation, die ausgeprägten Kernkörperchen, die Mehrkernigkeit, die Anisozytose und Anisonukleose sind eigentlich charakteristisch für Krebszellen. Da diese Zellen aber fast bei allen Frauen ante partum zu finden sind und auch nach der Geburt schnell wieder verschwinden dürfte es sich doch um einen eigenen Zelltyp handeln. WIED erhob nun die Frage wieweit man diese Zellen zytoognostisch für den Geburtseintritt verwenden könne. Er fand, dass das Fehlen der Ante-Partum-Zellen einen Geburtseintritt während der nächsten

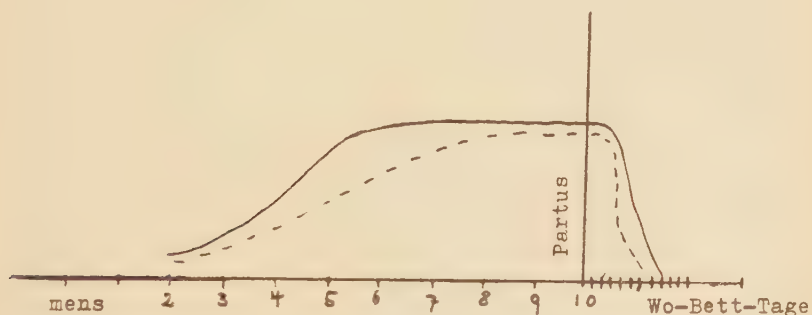
sieben bis zehn Tage nicht ausschliesst, da diese Zellen zahlenmässig starken individuellen Schwankungen unterworfen und überhaupt nur bei etwa 90% der Fälle zu finden sind. Dagegen lässt ihr Vorhandensein mit Sicherheit sagen, dass die Niederkunft innerhalb der nächsten 7 bis spätestens 10 Tage stattfinden wird.

Wie schon erwähnt, vertreten Mc.CALLIN, TAYLOR u. a. die Ansicht, dass Hormonschwankungen in zytologischen Veränderungen des Urin-Sediments deutlich zum Ausdruck kommen. Sie haben auch versucht, die Zellbilder des Urin-Sediment-Ausstriches während der Schwangerschaft mit den dabei gegebenen hormonellen Verhältnissen in Beziehung zu bringen. Ehe wir darüber berichten seien ganz kurz die bis jetzt bekannten hormonalen Verhältnisse während der Schwangerschaft aufgezeigt.

Die grossen Schwierigkeiten, die noch mit der Extraktion und der Bestimmung der Ovarialhormone im Blut und in den Geweben verknüpft sind, erklären, dass die Forschungsarbeit bis heute hauptsächlich auf ihre Ausscheidung im Harn konzentriert worden ist. Biologische Hormonuntersuchungen im Blut und die Bestimmung ihrer Abbauprodukte aus dem Harn ergaben eine weitgehende Übereinstimmung. Im Schwangerenurin lässt sich das Follikelhormon verhältnismässig einfach nachweisen. Progesteron ist in Form seines Abbauproduktes Pregnan diol nachweisbar. Beim Beginn einer Schwangerschaft bleibt zunächst das Corpus-luteum weiterhin in Funktion, der Progesteronspiegel und damit die Pregnan diolausscheidung verhalten sich also wie in der Lutealphase des Zyklus. Bis zum Ende des dritten Monats findet sich ein nur langsamer Anstieg der Pregnan diolausscheidung. Vom 4. Monat an jedoch setzt ein verstärkter Anstieg ein, obwohl das Corpus-luteum sich zurückzubilden beginnt. Es wird allgemein angenommen, dass nun die Plazenta die Progesteronbildung übernimmt. Nach übereinstimmenden Angaben in der Literatur wird entsprechend dem ständig steigenden Progesteronspiegel das Pregnan diol in zunehmenden Mengen ausgeschieden. Beim Follikelhormon sind ebenfalls ansteigende Werte nachgewiesen, die jedoch ab 6. Schwangerschaftsmonat weitgehend konstant bleiben (ZONDEK, RUNGE, DIETHELM).
Folgende Kurve nach ZONDEK möge einen kleinen Überblick über die

Ausscheidungsverhältnisse der beiden Ovarialhormone während der Schwangerschaft gewähren.

Verlauf der Ausscheidungskurven des Follikelhormons -----
und des Pregnandiols - - - - - während der Schwangerschaft
und im Wochenbett nach ZONDEK:



Die Ausscheidung des Choriongonadotropins erreicht, wie VENNING und BROWNE nachgewiesen haben, ihren Höhepunkt während des 3. Schwangerschaftsmonats, um nach rapidem Abfall für die Dauer der Schwangerschaft einen niederen Wert beizubehalten.

Über die hormonelle Steuerung der Geburt herrscht noch keine einheitliche Ansicht. Wenn auch eine Reihe von Einzelfaktoren bekannt ist und neben recht unterschiedlichen Meinungen und Befunden manche Tatsachen unumstritten feststehen, so weiss man nicht was letzten Endes die Wehentätigkeit in Gang bringt. Auch über die hormonalen Verhältnisse in den letzten Schwangerschaftswochen werden recht verschiedene Angaben gemacht.

Bei Untersuchungen während der Wehentätigkeit haben KOLLER und LEUTHARDT in der Austreibungsperiode einen Anstieg und in der Plazentarperiode einen Abfall des Östrogentiters als Auswirkung des Geburtsvorganges beobachtet. RUNCE und DIETHELM wiederum konnten hier keinen wesentlichen Unterschied gegenüber dem Serumtiter vor der Geburt finden. Bei RUNGE und KLAUSNITZER ist die Follikelhormonausscheidung unmittelbar vor der Geburt am höchsten. Auch

die Pregnanoliolausscheidung erreicht ihre höchsten Werte vor der Geburt. LYON und RAK berichten über ein Abfallen der Pregnanoliol-ausscheidung vor der Geburt. Im Gegensatz dazu fanden KAUFMANN, KAISER und Mitarbeiter einen ziemlich gleichmässig hohen Titer in den letzten Wochen der Schwangerschaft und erklären ständig absinkende Werte als sicheres Zeichen eines intrauterinen Fruchttodes. SMITH, SMITH und SCHILLER geben an, dass während der letzten 2 Schwangerschaftswochen ein langsames Absinken der Follikelhormonsekretion und ein steiler Abfall bei Wehenbeginn stattfindet. Nach ZONDEK, RUNGE, DIETHELM u.a. ist die Follikelhormonsekretion bis zur Geburt gleichmässig hoch.

Die Östrogen- und Progesteron-Produktion in der frühen Schwangerschaft übersteigt also die des normalen Zyklus kaum, erreicht aber sehr hohe Werte im letzten Schwangerschaftsdrittel, wo gerade auch die typischen zytologischen Veränderungen zu sehen sind. TAYLOR und Mitarbeiter glauben durch diese Beobachtung die Ansicht gerechtfertigt, dass die typischen zytologischen Bilder der Schwangerschaft durch die kombinierte Wirkung von Follikelhormon und Progesteron zustande kommen. Dass dagegen das Choriongonadotropin auf die Zytologie des Urin-Sediments keinerlei Einfluss ausübt, konnten sie an folgendem Fall aufzeigen. Bei einer im 4. Schwangerschaftsmonat stehenden Patientin wurde eine Blasenmole ausgestossen. Der Abstrich, der eine Woche vorher gemacht worden war, zeigte nur das Bild der entsprechenden Schwangerschaftsperiode. Nicht einmal diese hohe Hormonkonzentration, die in diesem Fall mehr als 200 000 Ratteneinheiten pro Liter betrug, konnte das zytologische Bild des Harntraktes beeinflussen.

Beim Verfolgen all dieser Untersuchungen, tatsächlichen Ergebnisse und Schlüsse, erhebt sich u. a. auch die allgemeine Frage, woher überhaupt die im Urin-Sediment gefundenen Epithelien stammen. Es könnte ja möglich sein, dass dieselben nicht aus der Blase, sondern von höheren Abschnitten des Harntraktes, also aus Ureter oder Nierenbecken kommen.

SCHMIDLAPP und MARSHALL z. B. kamen bei ihren Versuchen, den genauen Ursprungsort der im Urin-Sediment gefundenen Zellen zu ermitteln, zu dem Schluss, dass die Sedimentzellen unter allen Umständen aus der Blase stammen müssten. Sie begründen dies damit,

dass Neoplasmen der Niere sich im Gegensatz zu Neoplasmen der Blase nie durch zytologische Urin-Untersuchungen erfassen lassen. Sie haben also nur die Frage berücksichtigt, ob die Zellen nicht aus den oberen Abschnitten des Harntraktes stammen. Somit stünden sie mit ihrer Behauptung auch nicht im Widerspruch zu DEL CASTILIO, wenngleich nach dessen Angaben beim katheterisierten Urin die meisten Zellen nicht aus der Blase, sondern aus dem oberen Drittel der Urethra kommen. Er weist dabei vor allem auf die entwicklungsgeschichtliche Tatsache hin, dass die Urethra aus dem Sinus urogenitalis hervorgeht und daher auch sehr empfindlich auf alle Hormonschwankungen reagiert. So konnte er ebenfalls enge Beziehungen zwischen Urin-Sediment-Ausstrichen und Vaginal-Smear finden. Die Sediment- Ausstriche aus der Urethra, aus denen er seine Befunde ableitet, gewann er durch Instillieren eines Lösungsgemisches von gleichen Teilen Glycerin, Alkohol und physiologischer Kochsalzlösung. In einer weiteren Arbeit, diesmal gemeinsam mit ARGONZ und GALLI MAININI verglich DEL CASTILIO wiederum zytologische Ausstriche von Vagina und Urethra. Auch hier wird die grosse Ähnlichkeit der Zellbilder und die Zuverlässigkeit des Urin-Sediment-Ausstriches für diagnostische Zwecke betont, wobei es in manchen Fällen dem Vaginal-Smear überlegen wäre. Ebenso wird nochmal auf den entwicklungsgeschichtlichen Zusammenhang und den gleichen histologischen Aufbau von Urethra und Vagina hingewiesen. ZICKIN und MOULTON stellten vergleichende Untersuchungen an Mundschleimhaut und Vaginalepithel an und konnten auch hier übereinstimmende Ergebnisse erzielen. Diese Arbeiten seien hier erwähnt, da sie zeigen, dass auch andere Organsysteme, die entwicklungsgeschichtlich nicht vom Sinus urogenitalis stammen, in ihrem Epithel zyklusbedingte Veränderungen durchmachen.

II.

Eigene Beobachtungen:

Wir konnten von 239 Patientinnen mit intakter Gravidität Urin-Sediment-Ausstriche herstellen, davon untersuchten wir bei 37 Fällen das Urin-Sediment mehrmals in verschiedenen Zeitabständen. Bei 60 Patientinnen konnte während der Wehentätigkeit oder sofort nach beendigter Geburt ein Urin-Sediment-Ausstrich gewonnen werden, ebenso bei 28 Wöchnerinnen innerhalb von 10 Tagen nach dem Partus.

Bei diesen Untersuchungen fertigten wir unsere Präparate immer mit derselben Technik an und benützten stets eine ganz bestimmte Färbemethode.

Wie verarbeiteten nur Katheterurin, da bei spontan gelassenem Urin Beimengungen von Zellen aus der Urethra und dem Genitaltrakt zu erwarten waren. Um auch bei Katheterurin sicher zu sein, dass die Zellen aus der Blase stammen, wurde nach Einführen des Glaskatheters zuerst ca. 20 ccm Urin abgelassen. Damit durfte der Katheter frei von einzelnen Urethralepithelien sein, die beim Einführen evtl. an die Spitze oder in das Lumen des Katheters gelangt waren. Nach dem Ablassen der ersten Urinmenge wurden 1 - 2 Reagenzgläser aufgefangen und sofort, spätestens aber innerhalb von 3 Stunden weiterverarbeitet. Um etwaige Zellveränderungen durch langes Stehen, Wärme, Licht usw. weitgehend auszuschalten wenn eine Weiterverarbeitung nicht sofort möglich war, wurden die Reagenzgläser stets im Kühlschrank aufbewahrt, jedoch nie länger als 3 Stunden. Zur Gewinnung des Sediments musste der Urin 10 Minuten zentrifugiert werden. Um hierbei die zu erwartenden morphologischen Zellveränderungen möglichst zu verhüten oder doch in ihrem Ausmass einzuschränken, vermischten wir den Urin mit Alkohol im Verhältnis 3 : 1. Um die sich etwa im Reagenzglas bereits abgesetzten Epithelien noch mitzufassen, haben wir meist die obere Hälfte abgeschüttet und den Rest verwendet. Man kann dies auch durch Aufschütteln des Urins erreichen. Der mit Alkohol im obigen Verhältnis versetzte Urin wurde nun bei mittlerer Tourenzahl 10 Minuten zentrifugiert und das Sediment auf einen, hauchdünn mit Eiweiss-glycerin bestrichenen Objektträger aufgetropft. Damit die Epithelien nicht stark in

Gruppen oder übereinander zu liegen kamen, -- dieser Umstand würde sowohl Anfärbung als auch Beurteilungsmöglichkeit beeinflussen-- wurde stets darauf geachtet, dass das Sediment sich, evtl. durch mehrmaliges Kippen des Objektträgers gut verteilte. Vor der Fixation war es nötig, das Sediment etwas antrocknen zu lassen, da sonst beim Einbringen in die Fixierflüssigkeit alle Zellen abgeschwemmt worden wären. In der Regel war das Präparat nach etwa 20 - 30 Minuten fertig zur Fixation. Man konnte dann einen matten, feuchten Schimmer auf dem Objektträger sehen. Als Fixierflüssigkeit verwendeten wir Äther und Alkohol zu gleichen Teilen. Unsere Präparate blieben in der Regel 24 - 48 Stunden in der Fixierflüssigkeit.

PAPANICOLAOU gibt an, dass selbst eine zweiwöchige Fixationsdauer ohne Schaden möglich wäre. Alle Präparate wurden nach einer modifizierten Vorschrift nach PAPANICOLAOU mit der Nummer 267 gefärbt:

Je 3 mal spülen	in 80 - 70 - 50 %igem Alkohol
3 mal spülen	in Aqua destillata
färben: 5 Minuten	in Harri's Hämatoxin
3 mal spülen	in Aqua destillata
6 mal spülen	in 0,5%igem HCl-Wasser
6 Min.spülen	in fliessendem Brunnennenwasser
je 3 mal spülen	in 50 - 70 - 80 - 96 %igem Alkohol
färben: 3 Minuten	in Orange - G 6
3 mal spülen	in 96 %igem Alkohol
3 mal spülen	in 96 %igem Alkohol
1 Minute	in absoluten Alkohol
10 Minuten	in Alkohol-Xylol- Gemisch 1 : 1
5 Minuten	in Xylol

Eindecken in Kanadabalsam.

Die Färbung nach PAPANICOLAOU stellt eine differenzierte Plasma-Färbung dar, bei der eine einwandfreie Kerndarstellung und eine äusserst schwache Anfärbung der übrigen, neben den Zellen vorkommenden Bestandteile, wie Erythrozyten, Leukozyten usw. erreicht wird. Sie ist aus dem Bemühen entstanden, nicht nur die einzelne Zelle und den Zellverband sichtbar zu machen, sondern vor allem

Stoffwechselzustände und Änderungen im Zellstoffwechsel durch Farbhunterschiede deutlich zu machen. Durch die dabei angewandten 5 Plasmafarben kommen diese Änderungen im Zellstoffwechsel sichtbar zum Ausdruck. Das Plasma kann z. B. gleichmässig homogen sein, oder auch netzförmig, als ob über die ganze Zelle ein feines Netz gespannt wäre. Ausserdem kann im Plasma Grob- und Feingranulierung vorkommen. Dies ist z. B. deutlich bei erhöhtem Glykogengehalt der Fall. Bei der Plasmakornelung sind wohllos verschieden grosse Gebilde im Plasma eingelagert, die am Rand oft kettenförmig liegen. Man findet diese Plasmakörnclung in der Corpus-luteum-Phase, vor allem aber in der Schwangerschaft. Bei Navikular-Zellen und C₁-Zellen findet sich das Plasma glänzend oder eigenartig schillernd. Dieser Effekt ist vor allem bei hohem Follikelhormonspiegel, wie das ja auch in der Schwangerschaft der Fall ist, noch verstärkt. Bei den Kernen kennen wir pyknotisch dunkle Kerne, an denen auch bei stärkster Vergrösserung keine Struktur oder Einlagerung festzustellen ist, sowie aufgelockerte Kerne, an denen die Chromatinstruktur deutlich zu erkennen ist. In diesem Falle färben sich die Kerne heller an. Kernkörperchen, die normalerweise kaum vorkommen, die wir aber häufig in den vielzelligen Kernen ante partum fanden, fallen durch ihre leuchtend rote Farbe auf.

Der wesentliche Teil dieser Färbemethode ist die Hämatoxilin-anfärbung des Kernes und die besonders zarte Darstellung der plasmatischen Anteile durch Färbung mit Orange - G 6 und einer alkoholischen Lichtgrün - Bismarkbraun - Eosin - Lösung, sodass eine polychromatische Anfärbung der Zellen erreicht wird. Die Kerne färben sich durch das Harri's Hämatoxilin mehr oder minder stark von hellblau bis dunkelblau und vorhandene Chromatinstrukturen werden deutlich sichtbar. Bei manchen Zellen kann der Kern durch intensivste Anfärbung völlig schwarz erscheinen. In anderen Fällen, bei denen der Kern stark aufgelockert ist mit deutlich sichtbarer Chromatinstruktur erscheint der Kern heller als das Plasma. Bei intensivster Azidophilie finden sich sogar mit Eosin angefärbte Kerne, In der Plasmafärbung vermittelt das Orange-G 6 den ganz typischen gelblichen Orange-Ton. Azidophile Zellen können zart blass-rosa, hellrot bis dunkelrot erscheinen. Bei den

basophilen Zellen finden wir Färbungen von hellblau bis dunkelblau, teilweise graublau, - was in der Corpus-luteum-Phase und vor allem in der Schwangerschaft den vorherrschenden Farbton darstellt. Rötlich-blaue oder blau-violette Mischfarben kommen als Kombination der einzelnen Farbkomponenten vor und wir fanden sie vor allem im letzten Schwangerschaftsdrittel. Der moosgrüne Saum der Navikular-Zellen kommt sicher durch das Lichtgrün zustande.

In der Literatur wurde, wie schon erwähnt, zur Beurteilung der einzelnen Zelltypen des Urin-Sediment-Ausstriches die gleiche Nomenklatur wie für das Vaginal-Smear gebraucht.

An unserer Klinik wurde eine grosse Reihe von zytologischen Untersuchungen mit verschiedenen Fragestellungen durchgeführt. Vielfach musst bei ihrer Beurteilung von anderen Voraussetzungen ausgegangen werden, wozu eine Änderung der Zelltypenbenennung nötig schien. So ist für unseren Klinikbetrieb eine neue Zeileinteilung geschaffen (FÜRST) sowie weiter ausgebaut und verändert worden.

Dabei wurden für die Beurteilung der Zellbilder

A, - B, - C und D - Zellen, sowie Navikular-Zellen unterschieden.

Die A-Zelle:

ist die grösste im Urin-Sediment vorkommende Zelle und besitzt einen verhältnismässig kleinen Kern. Sie gleicht etwa einer normalen Plattenepithelzelle. Dabei ist besonders darauf zu achten, dass im Verhältnis von Kern zu Plasma der überwiegende Anteil auf das Plasma fällt. Wir unterscheiden A-Zellen mit gutem Turgor und welke, schlaffe A-Zellen, bei denen der Turgor bereits nachgelassen hat und der Rand gefaltet und gezackt erscheint.

Hauptkriterien:

Kleiner Kern, viel Plasma, Kern-Plasmarelation zugunsten des Plasmas verschoben.

Die B-Zelle:

ist der A-Zelle sehr ähnlich, nur etwas kleiner. Sie ist der am häufigsten vorkommende Typ im Urin-Sediment und besitzt viele Variationsmöglichkeiten.

So kann sie rund, eckig, polygonal oder länglich sein und manchmal sogar einen randständigen Kern aufweisen. Meist ist sie gefältelt oder geschrumpft und nur ganz selten turgescent.

Hauptkriterien:

Kleiner als die A-Zelle, Variationen in Kern- und Plasmastruktur. Kern-Plasma-Relation nicht mehr ganz so deutlich zugunsten des Plasmas wie beim A-Typ.

Die C-Zelle:

ist eine ausgesprochen kleine Zelle. Ihre kleinsten Formen entsprechen etwa der Grösse von 2 Leukozyten. Typisch ist ihre verstärkte Anfärbbarkeit. Die C-Zellen dürften den Parabasalzellen von PAPANICOLAOU gleichkommen, womit der vermehrte Stoffwechsel und die dadurch stärkere Anfärbung bestens erklärt wäre. Bei den C-Zellen ist die Kern-Plasma-Relation zugunsten des Kernes verschoben. Die Kerne sind sehr gross und färben sich intensiv an. Das Plasma erscheint häufig gelb bis orange glänzend. Es sind sogar leuchtend violett angefärbte C-Zellen mit glänzendem, schillernendem Plasma und rötlichen Kernen zu beobachten. Auch mit Orange-G 6 angefärbte Zellen kommen vor.

Hauptkriterien:

Kleine Zelle, grosser Kern, starke Anfärbung.

Der C-Zelltyp wurde seiner Mannigfaltigkeit wegen nochmal untergeteilt in C_1 - und C_2 - Zellen. Dabei treffen die oben angegebenen Merkmale hauptsächlich auf den C_1 -Typ. Die C_2 -Zellen zeigen nicht so viele Variationen. Sie sind die kleineren Formen unter den C-Zellen. Das Kern-Plasma-Verhältnis ist noch mehr zugunsten des Kernes verschoben, oft ist vom Plasma kaum mehr etwas zu sehen. Es besteht verstärkte Anfärbung von Kern und Plasma, sodass meist die ganze Zelle sehr dunkel erscheint.

Hauptkriterien der C_2 -Zelle:

Kleinste Zelle, riesiger Kern, starke Anfärbung.



Gruppe von Navikularzellen im 6. Monat der Gravidität.

Hier kam es uns vor allem darauf an, die Auflockerung bis zur Schollenbildung des Plasmas, sowie die Grobgranulierung, wie sie bei erhöhtem Glykogengehalt typisch sind, herauszustellen.

Auch der deutlich gezeichnete Zellsaum und die an den Rand gedrückten Kerne sind zu erkennen. Rechts oben eine basophile B-Zelle.

Die Navikular-Zelle:

wurde von PAPANICOLAOU vor allem als typisch für eine Schwangerschaft beschrieben. Sie soll sich gegenüber den auch im normalen Menstruationszyklus vorkommenden Navikular-Zellen durch den noch deutlicheren Zellrand und den etwas grösseren Kern unterscheiden. Nach PAPANICOLAOU handelt es sich um hypertrophierte, kahnförmige Zellen aus der Intermediärzone mit deutlich gezeichnetem Zellsaum sowohl im vaginalen Smear als auch im Urin-Sediment. Im vaginalen Smear haben diese Zellen bei der Färbung nach PAPANICOLAOU infolge ihres hohen Glykogengehaltes eine purpurne Farbe. Wir fanden die Navikular-Zelle etwa gleich gross wie die C_1 -Zelle. Sie ist gekennzeichnet durch ihren typischen, dunklen, kahn- oder bohnenförmigen Kern, der dem Zellrand anliegt. Wir fanden allerdings bei einem Teil der Navikular-Zellen auch mittelständige Kerne. Möglicherweise handelt es sich hierbei um noch junge Zellen, bei denen erst allmählich der Kern zur Peripherie wandert. Die Navikular-Zellen liegen häufig in Gruppen zusammen. Das Plasma ist glänzend gelb, schillernd, in einzelne Gebiete eingeteilt, oft schollenähnlich und bei richtiger Ausbildung von einem moosgrünen Saum umgeben. Der Kern liegt mit seiner konvexen Seite zum Zellrand und besitzt an seiner konkaven Seite meist einen perinukleären Hof. Er färbt sich ganz dunkel an, sodass von der Zellstruktur kaum etwas zu sehen ist. Die Navikular-Zelle ist so typisch, dass sie mit keiner anderen Zellart verwechselt werden kann.

Hauptkriterien:

Gelbes, glänzendes Plasma, grüner Plasmasaum, schwarzer, randständiger, kahnförmiger Kern.

Die -Zelle:

ist meist lang, spitz ausgezogen, mit einem verhältnismässig kleinen Kern, sie kann jedoch auch ganz

bizarre Formen aufweisen. Wir treffen sie nur in der Corpus-luteum-Phase, aber auch in der Schwangerschaft. Sie ist meist blassgrau angefärbt mit deutlicher Plasmakörnelerung. Im Durchschnitt entspricht ihre Länge etwa der von 2 - manchmal sogar von 3 gespannten A-Zellen.

Hauptkriterien:

Extrem bizarre Form, spermienähnlich, basophile Anfärbung, häufig Plasmakörnelerung.

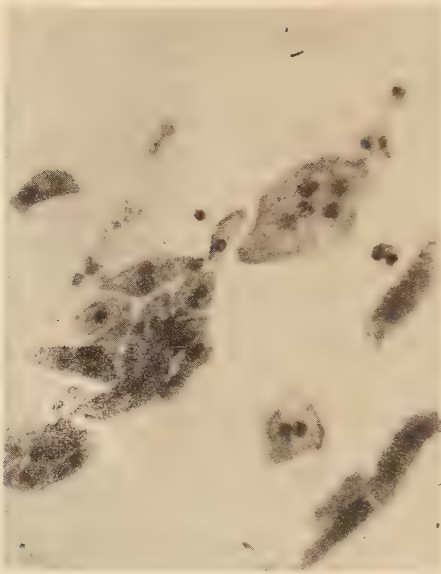
Beim Studium der zytologischen Bilder im Verlauf der Schwangerschaft liessen sich 3 grosse Abschnitte unterscheiden:

Im ersten Schwangerschaftsdrittel setzt sich das Zellbild etwa zu einer Hälfte aus A- und B- Zellen zusammen, wobei der weitaus überwiegende Anteil aus basophilen B-Zellen besteht. Der grösste Teil der A-Zellen ist ebenfalls basophil, azidophile A- und B- Zellen sind nur ganz vereinzelt und ziemlich blass angefärbt zu finden. Alle Zellen erscheinen blass und welk, die Zellränder sind teilweise eingerollt und geknickt, die Zellen meist in Gruppen liegend. Die andere Hälfte des Zellbildes wird von C₁-, C₂- und Navikular-Zellen gestaltet mit vereinzeltm Auftreten einer D-Zelle mit deutlicher Plasmakörnelerung. Hier überwiegen basophil angefärbte C₁-Zellen, C₂-Zellen sind spärlicher und Navikular-Zellen auch nur wenig, meist einzeln liegend vorhanden. Die Kerne der C₁-Zellen sind relativ klein und dunkel, das Plasma stark angefärbt und dicht.

Im zweiten Schwangerschaftsdrittel ist bereits eine deutliche Zunahme der Navikular-Zellen zu beobachten. Sie liegen auch kaum mehr einzeln, sondern Gruppen von meist 3 oder 4 Zellen sind häufig zu sehen. Die Navikular-Zellen entsprechen etwa der Grösse einer C₁-Zelle. Sie besitzen einen dunklen bohnenförmigen Kern, der meist an den Rand der Zelle gerückt ist, mit der konkaven Seite zum Zellinneren und hier von einer perinukleären Vakuole umgeben. Gerade in fortgeschrittenen Schwangerschaftsstadien konnten wir

aber auch viele Navikular-Zellen mit mittelständigem, noch mehr runden Kern beobachten. Ein grosser Teil der Navikular-Zellen ist basophil, der Rest orangerot angefärbt. Sehr charakteristisch ist der deutlich lichtbrechende Zellsaum und der dunkle, kompakte Kern. Die Zelle scheint von grossen, gelblich schimmernden Schollen angefüllt zu sein, wobei zwischen diesen Schollen das Plasma wie ein Adergeflecht die Zelle durchzieht. Bei den basophilen Navikular-Zellen ist die gelbe Farbe der Schollen sehr deutlich, dazwischen spannt sich netzförmig das blaue Plasma. Bei den übrigen Navikular-Zellen scheinen die Schollen gelb-orange und das Plasma orange-rot. Die Navikular-Zellen sind mit keiner anderen Zellart zu verwechseln. Noch ehe im Mikroskop das Präparat scharf eingestellt ist, fängt der stark lichtbrechende Zellsaum den Blick. Ausserdem fallen die Zellen durch das glänzende Plasma und den dunklen, oft schwarzen Kern sofort auf. Bei näherer Betrachtung liegt um manche Navikular-Zelle ein ganz feiner moosgrüner Saum. Wir haben den Eindruck als ob die Navikular-Zellen gegen Ende des 2. Schwangerschaftsdrittels bereits deutlich grösser wären als die Navikular-Zellen der ersten Monate. Ausserdem scheint zu Anfang der Gravidität das Plasma der Navikular-Zellen eher nur gefeldert und nicht so schollig, während in noch späteren Stadien die Zellen direkt vollgepfropft sind mit diesen gelben Schollen. Nach PAPANICOLAOU dürfte es sich dabei um Vakuolen handeln, die mit Glykogen ausgefüllt sind. Wir finden dieses gelb-glänzende, schollige Plasma im 2. mehr noch im letzten Drittel der Gravidität auch bei den D-Zellen, vor allem aber auch bei den C-Zellen, jedoch keineswegs so ausgeprägt wie bei den Navikular-Zellen. Das Verhältnis der einzelnen Zellgruppen ist jetzt etwas zugunsten der Navikular-Zellen verschoben. Basophilie ist weiterhin vorherrschend.

Im letzten Schwangerschaftsdrittel, meist schon gegen Ende des 2. wird eine Zunahme aller Zellen deutlich, wobei die Zahl der Navikularzellen noch verhältnismässig mehr zunimmt als die der anderen Zelltypen. In B- und D-Zellen vielfach deutliche Plasmakörnelung. Das Plasma vor allem der A- und B-Zellen ist stark vakuolisiert, wabig, netzartig strukturiert, in den letzten Monaten ebenfalls manchmal gelblich schimmernd. Die Kerne werden immer mehr aufgelockert, Auch die Kerne der C-Zellen unterliegen zum grössten Teil dieser starken Auflockerung mit deutlich sichtbarer Chromatinstruktur. Ab letztem Schwangerschaftsdrittel sieht man immer häufiger Mitosen. Dabei kann man jeweils an den beiden Kernen sehr schön die vollkommen gleiche Anordnung des Chromatins beobachten. Diese Mitosen kommen am häufigsten in den C₁-Zellen vor, manchmal auch in B. Dabei ist die Zelle etwas vergrössert, die Kerne vollkommen gleich gross, das Plasma gegenüber den anderen Zellen unauffällig und wir glauben, von physiologischen Mitosen sprechen zu können. ZISKIN und MOULTON konnten bei Verabreichung hoher Follikelhormondosen eine vermehrte Mitosetätigkeit feststellen. Die Navikular-Zellen liegen nun in Gruppen dicht aneinander. Gegen Ende der Schwangerschaft kann man ganze Verbände von Navikular-Zellen, oft 12 - 15 und mehr Zellen aneinander finden. Auffällig ist auch eine, manchmal schon im 7., meist aber im 8. Monat beginnende, veränderte Anfärbbarkeit der Zellen. Neben wenig rein azidophilen und rein basophilen Zellen sind mit Ausnahme der Navikular-Zellen die meisten Zellen kräftig violett angefärbt. Dabei konnten wir keinerlei Erklärung für den Umstand finden, dass in manchen Präparaten ein mehr rötlich-violetter, in anderen ein mehr blau-violetter Farbton vorherrschte. (Die Präparate waren teilweise im gleichen Färbegang gefärbt). Bei vielen C-Zellen finden sich neben der kräftig violetten Plasma-Anfärbung z.T. rötlich gefärbte Kerne. Je fortgeschrittener die Schwangerschaft, desto



Mehrkernige Zellen ante partum.

Rechts oben eine Zelle mit 5 Kernen. Rechts seitlich eine kleine C_1 - Zelle kurz nach der Kernmitose. In vielen Kernen sind Kernkörperchen vorhanden, die jedoch auf dem Bild kaum zu erkennen sind.

häufiger sieht man die vorhin beschriebenen Mitosen. Allerdings ist die Häufigkeit ihres Auftretens auch individuell sehr verschieden. Wir glauben sie mit 1-5% einschätzen zu können.

Ante-Partum fanden wir, genau wie alle Autoren, die sich mit Urin-Sediment-Ausstrichen während der Schwangerschaft befassten, etwa 8 - frühestens 10 Tage vor der Entbindung, sowie unter der Geburt eine enorm verstärkte Zellabschilferung. Dazu kommt als augenscheinlichste Veränderung das Auftreten von grossen Zellen mit mehreren Kernen. Wir fanden diese Zellen in verschiedener Anzahl bei rund 70 % der Fälle schon 8 - 10 Tage vor der Entbindung, bei allen untersuchten Frauen aber unter der Geburt. Ihre Gestalt ist sehr unregelmässig, meist sind sie orange-rot angefärbt, ein Teil auch violett. Wir konnten sogar Zellen mit 6 und 8 Kernen beobachten. Die Kerne sind verschieden gross, einzelne von ihnen scheinen im Verhältnis zur Zellgrösse riesengross. In den meisten Kernen finden sich ausgeprägte, leuchtend rote Kernkörperchen, manchmal sind 3, 4 Nukleoli in einem Zellkern. Wir konnten sogar Kerne mit 6 Kernkörperchen, die kranzförmig dem Zellrand anlagen, beobachten. Ein grosser Teil dieser Zellen zeigt eine deutlich verschobene Kern-Plasma-Relation zugunsten des Kernes. In manchen Präparaten finden sich nur wenig solcher Zellen, während in anderen Präparaten wieder jede 2. oder 3. Zelle diesem Typ angehört. Wir sehen auch sehr viele violette C_1 -Zellen mit rötlichen, relativ stark vergrösserten Zellkernen. In den B-Zellen stärkste Grobgranulierung bis -körnelung. Alle Kerne, ausser Navikular-Zellen, sind maximal aufgelockert. Mit dieser starken Zellabschilferung ante partum treten nun auch wieder mehr azidophile, hauptsächlich B-Zellen auf.

Kurz post partum unterliegen diese grossen, vielkernigen Zellen zytologischen Veränderungen mit beginnender Kernpyknose, Zerstörung der Zellkerne und Verwischung der Zytoplasma-

grenzen. Durch das Auftreten von zytoplasmatischen Fortsätzen sehen die Zellen manchmal Spindelzellen ähnlich. Vereinzelt finden sich schon unter der Geburt, stets aber im Wochenbett Post-Partum-Zellen in verschiedener Zahl. Sie sind deutlich kleiner als die Navikular-Zellen mit einem relativ grossen Kern und zeigen grossen Ähnlichkeit mit den C_2 -Zellen, die das Zellbild nach dem Partus hauptsächlich mitgestalten. Schon 24 Stunden nach der Geburt konnten wir nur mehr eine spärliche Zellabschilferung beobachten. In den ersten Tagen finden sich neben den z.T. zytolytisch veränderten Ante-Partum-Zellen nur wenig Post-Partum-Zellen und C_2 -Zellen. A- und B-Zellen werden nur ganz vereinzelt gesehen, Navikular-Zellen überhaupt nicht mehr. Etwa 6 - 8 - 10 Tage nach dem Partus kann man kaum mehr eine Post-Partum-Zelle sondern nur mehr C_2 -Zellen in spärlicher Anzahl beobachten. Dieses Bild gleicht fast etwasdem der Menopause.

Vor allem bei den Fällen, bei denen wir im Verlauf der Gravidität mehrmals Urin-Sediment-Ausstriche angefertigt hatten, mussten wir den Eindruck gewinnen, dass jede Frau unabhängig von der jeweiligen Schwangerschaftsphase eine verschieden starke Zellabschilferung besitzt. So konnten wir bei einzelnen Patientinnen immer eine relativ geringe, bei anderen immer eine relativ starke Zellabschilferung beobachten.

Wenn wir nun kurz zusammenfassen können wir sagen, dass die Zellen des ersten Schwangerschaftsdrittels den auch während des Zyklus vorkommenden Zellen ziemlich gleichen. Es ist keine auffällige Auflockerung der Kerne und des Plasmas zu sehen und auch die Anfärbbarkeit ist nicht verändert. Die Zellbilder dürften den beschriebenen Zellbildern der Lutein-Phase gleichen.

Zu Beginn des 2. Schwangerschaftsdrittels zeigt sich schon eine Vermehrung der Navikular-Zellen. Basophilie ist weiterhin vorherrschend. Im Vergleich zu den Zellbildern der ersten Monate lässt sich eine allmähliche Vergrösserung und Auflockerung der Zellen und Kerne feststellen.

Die wesentlichsten Veränderungen finden sich jedoch im letzten Schwangerschaftsdrittel: Verstärkte Abschilferung aller Zellen, vor allem aber der Navikular-Zellen. Vakuolisierung und Granulierung mit starker Kernauflockerung, vermehrte Mitosen, sehr viel Navikular-Zellen und C_1 -Zellen, zum grossen Teil violett angefärbt sind zu sehen. Kurz ante partum und vor allem intra partum erfolgt enorm starke Zellabschilferung mit Auftreten der von WIED benannten Ante-Partum-Zellen, sowie mässige Zunahme der azidophilen Zellen.

Dem Wehenbeginn geht augenscheinlich eine ausgedehnte Zellabschilferung voraus und hält bis zum Ende der Geburt an. Wir konnten keine Angaben finden, dass diese Beobachtung im menschlichen Vaginalepithel gemacht worden wäre. Bei Affen jedoch hatten DAVIS und HARTMANN beobachtet, dass stets das ganze Vaginal-Epithel abgeschilfert wird, ehe die Wehen beginnen.

Wir fanden in 2 Fällen von Partus prätermus Ende des 7. und Mitte des 8. Monats während der Wehentätigkeit im Urin-Sediment die gleichen zytologischen Merkmale wie enorme Zellabschilferung und Ante-Partum-Zellen, wie wir sie bei voll ausgetragener Schwangerschaft sahen. Bei einem weiteren Partus prätermus Ende des 7. Monats wurde wenige Tage zuvor ein Urin-Sediment-Ausstrich angefertigt, in dem jedoch keine zytologischen Zeichen der bevorstehenden Geburt zu erkennen waren. Er glich völlig den allgemein zu diesem Zeitpunkt gefundenen Ausstrichen. Ob dieser Fall zu dem geringen Prozentsatz gehörte, bei dem ante partum keine besonders deutlichen zytologischen Merkmale erkennbar sind, oder ob dieser Befund auf den Umstand zurückzuführen ist, dass eben die Geburt noch nicht "fällig" war, vermochten wir nicht zu klären.

In einem anderen Fall sahen wir Ende des 8. Monats - bei intakter Gravidität und lebendem Kind - einen Ausstrich mit den gleichen Merkmalen wie wir sie unter der Geburt zu sehen gewohnt waren, jedoch ohne Ante-Partum-Zellen. Nach 9 Tagen kam es zur Totgeburt mit bereits mazerierter Frucht. Es war uns an diesem Präparat vor allem die mässige Azidophilie unter den A- und B- Zellen aufgefallen, die wir zu diesem Zeitpunkt der Schwangerschaft sonst nie sehen konnten.

Unsere Beobachtungen stimmen im Wesentlichen mit den in der Literatur gemachten Angaben überein. So konnten auch wir, wie Mc.CALLIN und Mitarbeiter feststellen, dass die zytologischen Bilder des ersten Schwangerschaftsdrittels denen der Corpus-luteum-Phase sehr ähnlich sind.

Beim Vergleich des Urin-Sediment-Ausstriches der frühen mit dem der späten Schwangerschaft ist ganz deutlich ein Grössenunterschied an den Zellkernen mit fortschreitender maximaler Auflockerung erkennbar. Damit möchten wir die Ansicht vertreten, dass die Kerne im Laufe der Schwangerschaft an Grösse zunehmen. Auch eine Grössenzunahme der Navikular-Zellen mit allmählich sich immer deutlicher ausbildenden Merkmalen konnten wir beobachten. Gegen Ende der Schwangerschaft scheinen alle Zellen vergrössert, aufgelockert, wabig, netzartig strukturiert und vakuolisiert. Einige Tage ante partum treten plötzlich ganz typische Zellbildwandlungen ein. Post partum besteht nur mehr eine geringe Zellabschilferung.

Fehlerquellen:

Bei der Besprechung der Herstellungstechnik der Präparate sind bereits ein Teil der Fehlerquellen und ihre Ausschaltung erwähnt. Die ausserdem noch in Frage kommenden Fehlermöglichkeiten seien im folgenden kurz genannt:

Bei der Vorbehandlung der Objektträger mit Eiweiss-Glycerin ist es wichtig, dies sehr dünn aufzutragen, da eine etwas dickere Schicht durch E A 31 eine rote Anfärbung erfährt und so manchen Zellen einen azidophilen Unterton verleihen kann.

In etwa 8% unserer Fälle fanden sich Schleimbeimengungen, die zu dem gleichen Effekt führen wie zu dick aufgetragenes Eiweiss-Glycerin. Schleim färbt sich ebenfalls rot an. Dabei konnten wir die einzelner Zellen, ihre Struktur, Kerngrösse und selbst Chromatinstruktur deutlich erkennen. Eine exakte Beurteilung der Anfärbung war jedoch nicht möglich.

Zellgruppen und Zellverbände färben sich in der Mitte oft stark rot an, während die Anfärbbarkeit zur Peripherie hin abnimmt. Dies kommt dadurch zustande, dass sich das Eosin des EA 31 beim Spülen mit Alkohol am schlechtesten von allen Farben auswäscht und daher sehr lange in den Zellgruppen hängen bleibt. Wir können also nur

von azidophilen Zellen sprechen, wenn einzeln liegende Zellen ohne Schleim eine eosinophile Farbe aufweisen. Ausserdem können sich beim Auftragen des Eiweiss-Glycerins mit dem Finger von diesem Epithelien abschilfern und mit auf den Objektträger kommen. Sie färben sich ebenfalls leuchtend rot an, sind aber bei genauerer Betrachtung gut von den Epithelien des Urin-Sediments zu unterscheiden.

Es wäre nun noch darauf hinzuweisen, dass die Farben dauernd unter Lichtabschluss am besten im Kühlschrank aufbewahrt werden müssen. In der Regel wurden mit einem Farbsatz von je 20 ccm der drei Farblösungen nicht mehr als 400 Präparate gefärbt. Am empfindlichsten ist das EA 31, da sich das Lichtgrün durch Licht leicht zersetzt und damit das am wenigsten empfindliche Eosin überhand nimmt. Damit werden dann solche Zellbilder zu stark rötlich getönt und können falsch beurteilt werden.

Bei einer Entzündung der Blase kommt es zu erheblichen Veränderungen des Zellbildes. Das Bild wird meist von den Leukozyten beherrscht, daneben kommen Ziegelmehl und grosse azidophile Zellen vor, die eine starke Protoplasmagranulierung aufweisen. Diese Zellbilder sind für alle anderen zytologischen Beurteilungen unbrauchbar.

Diskussion:

Als typische zytologische Merkmale eines erhöhten Follikelhormonspiegels gelten im wesentlichen ansteigende Azidophilie und vermehrte Abschilferung der oberflächlichen Zellen. Solch typische Zellbilder lassen sich auch durch Zufuhr von hohen Dosen Follikelhormon erzielen, wie zahlreiche Untersuchungen an Frauen während des Zyklus und in der Menopause zeigten. Selbst bei Männern konnte dieser Effekt hervorgebracht werden. Ob sich auch in der Schwangerschaft solch typische Bilder durch Östrogenzufuhr erreichen lassen ist uns nicht bekannt. Vom Progesteron hingegen wissen wir, - nach RAKOFF, FEO, GOLDSTEIN - dass es auch in hoher Dosierung während der Schwangerschaft die Zytologie des Urin-Sediments nicht zu beeinflussen vermag. Möglicherweise liegt die

Erklärung dafür in der Tatsache, dass besonders der schwangere Organismus im Überschuss angesetztes Hormon rasch inaktivieren kann. SMITH und Mitarbeiter konnten nach Östrogengaben in der Schwangerschaft nicht nur ein vermehrtes Auftreten von Östrogenen im Harn, sondern auch einen Anstieg der Pregnanoliolausscheidung beobachten. Dieser bemerkenswerte Befund soll dadurch zustande kommen, dass die stark vermehrten Inaktivitätsprodukte aus dem Östrogenstoffwechsel die endogene Bildung von Progesteron anregen. Es bestehen also Wechselbeziehungen zwischen den beiden Ovarialhormonen, die für das Bestreben des Organismus sprechen, das durch die einseitige Hormonzufuhr gestörte Gleichgewicht wiederherzustellen. Dies spräche alles eindeutig für die Ansicht, dass nur das gemeinsame Vorhandensein von Östrogen und Progesteron für die Zytologie der Gravidität verantwortlich zu machen ist. Dazu steht fest, dass eine zunehmende oder abnehmende Produktion der Ovarialhormone sich direkt auf den histologischen Aufbau des Vaginalepithels und damit auf den zytologischen Ausstrich auswirken. So vertreten auch wir, wie viele Autoren, die sich mit der Zytologie des Urin-Sediments während der Gravidität befassten, die Ansicht, dass die genannten typischen Zellbilder durch die kombinierte Wirkung von Follikelhormon und Progesteron zustande kommen müssen. Über die hormonelle Steuerung der Geburt herrscht noch keine einheitliche Ansicht. Es werden Veränderungen im Gleichgewichtsspiel der Hormone angenommen und die zytologischen Veränderungen ante und intra partum in diesem Sinne gedeutet. Nach SMITH, SMITH und SCHILLER soll während der letzten 2 Schwangerschaftswochen ein langsames Absinken der Follikelhormonsekretion und ein steiler Abfall bei Wehenbeginn stattfinden. Dies bringen Taylor und Mitarbeiter mit der entsprechend verstärkten Zellabschilferung sowohl in den letzten 2 Schwangerschaftswochen als auch bei Wehenbeginn in Beziehung. Dabei wird als wesentlichster Gesichtspunkt die bei der Zyklusdiagnostik aus dem Urin-Sediment gemachte Beobachtung angeführt, dass auch hier prämenstruell entsprechend dem absinkenden Follikelhormonspiegel ein Anwachsen der Zellabschilferung zu finden ist. Wenn also im Vergleich zum Vaginal-Smear auch im Urin-Sediment hormonale Veränderungen deut-

lich werden, so dürfte die Wandlung der Zytologie des Urin-Sediment-Ausstriches kurz ante partum auch auf eine Änderung im hormonalen Zusammenspiel vor und während der Geburt schliessen lassen. WIED lässt als feststehende Tatsache gelten dass der Spiegel des Corpus-luteum-Hormons vor der Geburt stark absinkt und baut darauf die Vermutung, dass die Ante-Partum-Zellen allein durch diese vor der Geburt veränderten hormonellen Verhältnisse Überstürzt produziert und dann eben abgeschilfert wird. Dafür würde auch noch die Tatsache sprechen, dass die Zelle des Ante-Partum-Typs deutliche Kernkörperchen hat und mehr oder vielkernig ist, also Zeichen Überstürzter Zellregeneration trägt. Die Frage, ob die charakteristischen Zellbildänderungen ante partum durch den mechanischen Druck bei Eintritt des Kopfes bedingt sein könnten, glaubt WIED verneinen zu können. Es liessen sich diese typischen Wandlungen auch bei Mehrgebärenden, die eine ganz schnelle Entbindung durchmachten, finden. Die Frage der Schwangerschaftsfrühdiagnose aus dem Urin-Sediment haben wir bei unseren Untersuchungen nicht aufgegriffen. Die oben genannten Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine Frühdiagnose nicht sicher möglich ist, da die Hormonproduktion der frühen Schwangerschaft die der Corpus-luteum-Phase nicht übersteigt und damit die Zellbilder diesem Abschnitt des Zvklus sehr ähnlich sind. Dazu kommt noch, dass auch die Navikular-Zellen der frühen Schwangerschaft in Zahl und Aussehen den Navikular-Zellen der Lutein-Phase fast völlig gleichen und somit auch sie als Kriterium für eine Schwangerschaft in diesem Stadium in Fortfall kommen.

Zusammenfassung:

Es wurden von 327 Patientinnen, sowohl bei intakter Gravidität aller Stadien, als auch während der Wehentätigkeit und post partum Urin-Sediment-Ausstriche angefertigt, nach PAPANICOLAOU gefärbt und zytologisch ausgewertet.

Dabei zeigen sich charakteristische Zellbildänderungen während der einzelnen Schwangerschaftsstadien. So gleichen im ersten Schwangerschaftsdrittel die Ausstriche fast gänzlich den der Corpus-luteum-Phase, während ab 2. Schwangerschaftsdrittel schon eine deutliche Zunahme der Navikular-Zellen als für eine Schwangerschaft typisches Merkmal zu finden ist. Die augenscheinlichsten Veränderungen, wie Zunahme der Zellzahl mit Vergrößerung und Auflockerung fast aller Zellen und Kerne, treten jedoch erst im letzten Schwangerschaftsdrittel auf. Dem Wehenbeginn geht eine ausgedehnte Zellabschilferung voraus, die auch während der Geburt anhält. In 70 % der Fälle lässt das Auftreten eines neuen Zelltyps ante partum mit Sicherheit eine Entbindung innerhalb von 10 Tagen voraussagen. Während der Geburt konnten diese Zellen bei allen untersuchten Frauen gesehen werden. Post partum besteht nur mehr geringe Zellabschilferung. Die Möglichkeit der zytologischen Schwangerschaftsfrühdiagnose wurde in der Literatur verneint, wir haben diese Frage bei unseren Untersuchungen nicht aufgegriffen.

Literaturverzeichnis:

- ALLEN, E.: Amer. J. Anat. 30, 1922 .
- ALLEN, E. and E.A. DOISY: J. Amer. Med. Assoc. 81, 819, 1923 .
- BEALE, L.S.: Zit. nach ZINSER, H.K.: Zytodiagnostik in der Gynäkologie, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1952
- BELTRAM, G. and E. BIOT: Zit. nach DEL CASTILLO, E.B.: J. Clin. Endocrin. 9, 1362, 1949 .
- DEL CASTILLO, E.B.: J. Clin. Endocrin. 9, 1362, 1949 .
- DEL CASTILLO, E.B., I. ARGONZ and C. GALLI MAININI: J. Clin. Endocrin. 8, 76, 1950 .
- DAVIS, M.E. and C.G. HARTMANN: J. Amer. Med. Assoc. 104, 279, 1935 .
- DICZFALUSY, E.: Geburtsh. und Frauenheilk. 1, 14, 1953 .
- FÜRST, J.: Tagung d. Bayr. Gesellschaft f. Geburtsh. und Frauenheilk., Würzburg, 18.5.1952 .
- KAISER, R.: Geburtsh. und Frauenheilk. 6, 513, 1953 .
- KAISER, R.: Münch. Med. Wschr. 49 - 51, 2455 und folg. 1951 .
- KAISER, R. und I. WILL: Arch. Gynäk. 184, 159, 1953 .
- KAISER, R.: Arch. Gynäk. 179, 115, 1951 .
- KAUFMANN, C., U. WESTPHAL und I. ZANDER: Arch. Gynäk. 179, 247, 1951 .
- KOLLER, S. und S. LEUTHARDT: Zbl. Gynäk. 65, 1972, 1941 .
- LYON, R.: Amer. J. Obstetr. 51, 403, 1946 .
- LONG, C. and EVANS: Zit. nach ZONDEK, B.: Die Hormone des Ovariums und Hypophysenvorderlappens, Verlag J. Springer Wien 1935 .
- LICHTWITZ, R. et M. FITOUSSI: Semaine des Hopitaux, 23, 695, 701, 1947 .
- LANGREDER, W.: Zbl. Gynäk. 73, 75, 1951 .
- MCCALLIN, P.F., E.S. TAYLOR and R.W. WHITEHEAD: Amer. J. Obstetr. and Gyn. 60, 1, 1950 .
- MCCALLIN, P.F. and E.S. TAYLOR: Amer. J. Obstetr. and Gyn. 63, 1009, 1952 .
- MURRAY, E.G.: Arch. Gynäk. 165, 635, 1938 .
- NIEBURG, H.E. and R.B. GREENBLATT: Amer. J. Obstetr. 57, 356, 1949 .
- PUNDEL, P.J.: Les Proctis Vaginaux et Cervicaux, Masson et Cie., Editeurs, Paris 1952 .
- POUCHET, F.: Zit. nach Zinsler, H.K.: Zytodiagnostik in der Gynäkologie, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1952 .

- PAPANICOLAOU, G.N.: Proc.Soc.Exper.Biol. and Med. 22,436,1925 .
- PAPANICOLAOU, G.N.: Amer.J.Anat. 52,519,1933 .
- PAPANICOLAOU, G.N. and E.SHORR: Amer.J.Obstetr. 31,866,1936 .
- PAPANICOLAOU, G.N.: Science 95,438,1942 .
- PAPANICOLAOU, G.N. and H.F.TRAUT: Diagnosis of the Uterine Cancer by the Vaginal-Smear, Commonwealth Fund, New York 1943 .
- PAPANICOLAOU, G.N.: J.Amer.Med.Assoc. 131,372,1946 .
- PAPANICOLAOU, G.N.: Proc.Soc.Exper.Biol.and Med. 67,247,1948 .
- PAPANICOLAOU, G.N., H.F.TRAUT and A.A.MARCHETTI: The Epithelia of Womans Reproductive Organs, Commonwealth Fund, New York 1948.
- PAPANICOLAOU, G.N. and C.R.STOCKARD: Zit.nach KNEER, M.: Die Sexualhormone, Enke Verlag, Stuttgart, 1951.
- RAK, K. Zbl.Geburtsh. 130,307,1949 .
- RAKOFF, E.A.: Progress in Gynecology, Gruner and Stratton, New York 1946 .
- RAKOFF, E.A., L.G.PEO and L.GOLDSTEIN: Amer.J.Obstetr. 47,467,1944 .
- ROSEN, M.J.: Progress in Gynecology, Gruner and Stratton, New York 1948
- RUNGE, H. und C.KLAUSNITZER: Zbl.Gynäk. 56,2450,1932 .
- RUNGE, H. und H.DIETHELM: Zbl.Gynäk. 57,2472,1933 .
- SCHROEDER, R., R.MEYER, HITSCHMANN und ADLER: Zit. nach KAISER, R.: Münch. Med.Wschr. 49,2455,1951 .
- SCHMIDLAPP, C.J. and MARSHALL V.F.: J.Urol. 59,599,1933 .
- SMITH, O.W.: Amer.J.Obstetr. 56,821,1948 .
- SMITH, O.W., G.V.SMITH and S.SCHILLER: J.Clin.Endocrin. 1,461,1941 .
- STIEVE, H.: Z.mikroskop.anat.Forschg. 3,85,1925 .
- STIEVE, H.: Zbl. Gynäk. 55,2362,1931 .
- YENNING, E.H. and J.S.L.BROWNE: Proc.Soc.Exper.Biol. and Med. 34,792,1936 .
- WIED, G.L.: Zbl.Gynäk. 12,1075,1951 .
- ZISKIN, L. and R.MOULTON: J.Clin.Endocrin. 8,146,1948 .
- ZINSEK, H.K.: Zytodiagnostik in der Gynäkologie, G.THIEME Verlag Stuttgart 1952 .
- ZONDEK, B.: Die Krankheiten der endokrinen Drüsen, Benno Schwabe Basel 1953 .
- ZONDEK, B.: Die Hormone des Ovariums und Hypophysenvorderlappens Verlag J.Springer, Wien 1935 .

LEBENS LAUF .

=====

Ich, Liselotte Anna Schnieringer, bin am 23.6.1924 in Straubing als Tochter der Betriebsverwalters-Eheleute Hans und Amalie Wals geboren. Nach 6 jährigem Besuch der Volksschule und 2 jährigem Besuch der Handelsschule trat ich im April 1939 in die Städt. Aufbauschule Straubing über, die ich im Februar 1944 absolvierte. Universitätsstudium von 1946 bis 1951, abgeschlossen mit dem medizinischen Staatsexamen am 28.3.1952.

Im Oktober 1954 Eheschliessung mit Dr.med.Alfons Schnieringer.

